



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 6 juillet 2022

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. WEGOVY - Examen — Pré-AMM — Première demande

Pierre Cochat, Président.- Nous commençons par WEGOVY avec un expert.

Sophie Kelley, pour la HAS.- C'est Madame Ledoux, qui est là. Je la fais entrer.

Elisabeth Gadea Bouvet, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport sur ce dossier. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer cet expert en situation de conflit d'intérêts.

(Séverine Ledoux rejoint la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Madame Ledoux. Merci beaucoup de nous rejoindre. Nous allons évaluer WEGOVY, avec une présentation par notre chef de projet. Ensuite, nous vous ferons intervenir puis nous écouterons Sylvie Chevret pour la méthodologie. Merci.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Je vais juste vous partager quelques diapositives. Aujourd'hui, vous examinez la demande d'accès précoce pré-AMM de WEGOVY, le sémaglutide 0,25, 0,5, 1, 1,7 et 2,4 milligrammes en solution injectable en stylo prérempli multidoses.

Concernant le contexte, le sémaglutide est un analogue du GLP-1. C'est un régulateur physiologique de l'appétit et de l'apport calorique. Il a un mécanisme d'action bien connu puisque deux autres spécialités à base de sémaglutide, OZEMPIC et RYBELSUS, ont l'AMM dans le traitement du diabète de type 2.

En ce qui concerne l'indication, le laboratoire demande l'accès précoce dans l'indication suivante, pour laquelle l'ANSM a rendu une présomption de bénéfice/risque favorable le 16 juin dernier. WEGOVY est indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids, y compris la perte de poids et le maintien du poids, chez des patients adultes ayant un IMC supérieur ou égal à 40, donc une obésité de classe III ou morbide, en présence d'au moins un facteur de comorbidité lié au poids : hypertension artérielle traitée, dyslipidémie traitée, maladie cardiovasculaire établie, syndrome d'apnée du sommeil appareillé, et en l'absence d'alternative thérapeutique.

WEGOVY est actuellement disponible dans le cadre d'une ATU de cohorte qui a été octroyée par l'ANSM le 9 mars 2022 dans cette même indication. Pour information, depuis mars 2022, nous avons 368 patients inclus. Le traitement consiste en une administration continue hebdomadaire sous-cutanée de sémaglutide en 2,4 milligrammes.

Pour information, une présentation sous forme de stylo prérempli à usage unique de WEGOVY a obtenu une AMM européenne en janvier 2022 dans une indication plus large que celle revendiquée pour l'accès précoce, et une première ATU de cohorte avait été octroyée en juin 2021 par l'ANSM mais n'a pas été déclenchée puisque le laboratoire a décidé de modifier son dispositif médical d'administration par un stylo prérempli multidoses compte tenu des tensions d'approvisionnement.

Pour cet accès précoce, le dossier repose essentiellement sur quatre études de phase 3, les études STEP 1 à 4, de supériorité, en double aveugle, randomisées, comparatives versus placebo. Ces quatre essais ont inclus plus de 4 000 patients âgés de plus de 18 ans avec des antécédents d'au moins un échec à un programme diététique et qui ont été conduits, pour trois d'entre eux, chez des patients en surpoids ou en situation d'obésité, et pour l'un chez des patients ayant en sus un diabète de type 2.

Il est à noter également qu'un plan de développement prévoit d'autres études, notamment chez les adolescents, les enfants, avec des études de suivi à long terme. Il y a également une étude en cours qui est multicentrique et qui évaluera le risque d'événement cardiovasculaire.

Concernant les critères de jugement principaux, une supériorité du sémaglutide par rapport au placebo a été démontrée en termes de variation du poids corporel à la semaine 68 par rapport à l'inclusion avec une différence d'environ -10 % à -15 % sur les études 1, 3 et 4 et de -6 % sur les patients atteints d'obésité et de diabète de type 2, ce qui représente une perte de poids de 9 à 16 kilogrammes environ pour les patients sous sémaglutide. On note également une supériorité en termes de proportion de patients ayant obtenu une perte de poids supérieure ou égale à 5 % à la semaine 68.

Concernant les critères de jugement secondaires hiérarchisés, là encore, une supériorité du sémaglutide a été démontrée de façon statistiquement significative sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés dans les études 1, 2 et 3, sauf le dernier critère de la séquence pour l'étude STEP 3, puisque c'était un critère de qualité de vie. Tout était également rempli pour l'étude STEP 4. Ces critères comportaient notamment la proportion de patients avec une réduction de poids corporel supérieure à 15 %, la variation du tour de taille, la variation de la pression artérielle systolique et de qualité de vie.

On note un profil de tolérance caractérisé par de nombreux effets indésirables gastro-intestinaux d'intensité légère à modérée et transitoires, à type de nausées, vomissements, constipation. On avait de rares troubles vésiculaires et pancréatites. On avait des complications de rétinopathie diabétique et d'hypoglycémie. Il faut savoir que ces effets correspondent au profil de tolérance connu des spécialités à base de sémaglutide indiquées dans le diabète de type 2. Il est à noter également que par rapport aux données que nous avons sur les premiers patients qui ont été inclus dans l'ATU de cohorte, donc parmi les 368 patients, il y avait 26 cas d'occlusion intestinale. Il n'y a que 6 décès dans les 4 études, dont 3 dans le groupe sémaglutide.

Pour ce dossier, il n'y a pas eu de contribution d'association de patients. Nous avons sollicité l'expertise du Professeur Chevret et l'expertise du Docteur Ledoux, qui vous en dira plus sur les critères d'accès précoce. Je vais leur laisser la parole.

Pierre Cochat, Président. - Merci. Je propose que nous commençons par Madame Ledoux.

Séverine Ledoux. - Bonjour. Je suis MCU-PH. Je suis à la fois endocrinologue et physiologiste, chef d'un service d'explorations fonctionnelles dans lequel nous avons un centre de prise en charge multidisciplinaire médico-chirurgical de l'obésité. Je travaille dans ce centre depuis vingt ans. Je n'ai pas de conflit d'intérêts particulier, sauf que je participe également à la

rédaction du parcours obésité HAS et j'ai commencé à inclure des patients dans l'ATU sémaglutide, pour laquelle je n'ai pas de rémunération, mais un grand intérêt thérapeutique.

On m'avait demandé de faire un rappel sur le contexte et les caractéristiques de la pathologie et l'état des lieux de la prise en charge thérapeutique actuelle, ce qui va être rapide, puisque comme vous le savez pour l'obésité nous avons peu de moyens. Je vais également donner mon avis de clinicien sur ce médicament.

Comme vous le savez, l'épidémie d'obésité a vraiment explosé ces dernières décennies, on peut-être maintenant une petite stabilisation en France, mais avec un nombre préoccupant de patients qui ont une obésité sévère et qui sont donc concernés par l'ATU, avec 2 % de la population en 2020 atteinte d'obésité sévère avec un IMC supérieur à 40. On sait aussi que cette explosion de cas a lieu surtout dans les milieux défavorisés et c'est important, parce que ce sont essentiellement des patients qui ne peuvent pas avoir accès à des médicaments pour l'obésité qui ne sont pas remboursés, comme par exemple le SAXENDA, qui coûte très cher. Nos patients ne peuvent pas se le procurer.

Je tiens aussi à préciser que du fait de cette augmentation très importante de l'obésité, c'est aussi une illustration du fait que l'on n'a pas de moyen, ni de prévention ni de thérapeutique très efficace à l'heure actuelle.

Il y a énormément d'études qui montrent que l'obésité est une maladie extrêmement sévère, avec une augmentation très nette de la mortalité et un certain nombre de comorbidités sévères et notamment cardiovasculaires qui contribuent à cette mortalité, et également un handicap physique, un handicap social et une souffrance psychologique majeurs. Sur le petit diagramme du bas, on voit que pour chaque augmentation de l'IMC de 5 points, on a une augmentation de la mortalité de 30 %, ce qui est très significatif.

A contrario, on sait aussi qu'une perte de poids améliore considérablement l'état de santé. Déjà, pour des pertes de poids modestes obtenues avec des mesures hygiénodietétiques, dans le petit diagramme en haut à gauche, on voit que pour des pertes de poids de l'ordre de 5 % à 10 % on a déjà une amélioration significative des différentes comorbidités : diabète, hypertension, apnée du sommeil, etc. Les deux figures de droite montrent que quand on a une perte de poids plus significative, que l'on obtient par exemple avec la chirurgie bariatrique, qui fait perdre environ 30 % du poids et donc deux fois plus que le sémaglutide, on voit une réduction de la mortalité très significative avec un gain de durée de vie. Comme vous le voyez dans la SOS Study, qui est sur 20 ans, on a un gain de 5,5 ans par rapport aux patients qui n'ont pas perdu de poids.

On sait aussi que les mesures hygiénodietétiques sont peu efficaces. Quand on prend les données de l'US Preventive Task Force, une publication de 2018, on voit que les études d'intervention avec beaucoup de moyens donnent en général une perte de poids moyenne de 2,4 kilogrammes à 12-18 mois, et au mieux montrent que 1 patient sur 2 arrive à une perte de poids de 5 % à 1 an, et que 1 patient sur 5 arrive à stabiliser son poids à moins de 10 % à 5 ans.

En fait, ce n'est pas très étonnant puisque la régulation du poids est quelque chose d'extrêmement puissant. Il y a beaucoup de facteurs impliqués dans la régulation pondérale, beaucoup de facteurs redondants qui permettent de maintenir les réserves énergétiques, ce

qui est évidemment indispensable pour la survie d'une espèce, mais qui dans notre milieu actuel est plutôt défavorable et favorise donc l'obésité et les maladies concomitantes.

Il a été montré que quand on essaie de perdre du poids, il y a des mécanismes qui se mettent en branle, à la fois une augmentation de la ghréline, qui est un peptide orexigène, une baisse des peptides satiétogènes comme le GLP-1, et également une baisse de la dépense énergétique qui concourt à une reprise de poids.

Ces modifications physiologiques défavorables au maintien de la perte de poids persistent à très long terme, comme s'il y avait un nouveau pondérostas, c'est-à-dire comme si chaque fois que l'on atteignait un poids c'était le nouveau pondérostas à atteindre. Il est donc vraiment très difficile de lutter contre ces phénomènes biologiques et contrairement à ce qui est parfois dit, ce n'est pas une question de volonté. C'est vraiment une question physiologique.

Il y a beaucoup de cibles pharmacologiques qui ont été testées chez l'homme, donc je ne vais pas refaire tout l'historique. La plupart de ces substances avaient des effets toxiques et notamment des effets toxiques cardiovasculaires. Jusqu'à présent, les deux seuls médicaments qui avaient l'AMM étaient l'ORLISTAT, qui est un médicament peu efficace avec beaucoup d'effets secondaires digestifs et qui n'est plus prescrit en pratique, et le liraglutide, qui est un analogue du GLP-1 quotidien mais qui n'est pas remboursé.

Il y a aussi des traitements qui sont des niches et qui ne marchent que dans des obésités particulières, des obésités monogéniques avec déficit d'un seul gène, comme la leptine recombinante pour les déficits en leptine ou les agonistes du récepteur MC4R de l'alpha-MSH pour les patients qui ont des mutations sur cette voie satiétogène particulière.

Contrairement aux autres médicaments que l'on a donnés jusqu'à présent dans l'obésité, nous n'avons pas vraiment d'alerte sur le cardiovasculaire avec les analogues du GLP-1, et au contraire, nous avons plutôt des effets favorables des analogues qui ont été étudiés.

Pour le sémaglutide, nous avons quand même l'étude SUSTAIN-6, qui n'était certes pas à la dose de 2,4, milligrammes puisqu'elle était à des doses inférieures comprises entre 0,5 et 1, mais qui avait montré quand même un bénéfice cardiovasculaire significatif, ce qui est rassurant pour nous cliniciens.

La seule option vraiment efficace que nous ayons actuellement est la chirurgie bariatrique. Comme je vous l'ai dit, la chirurgie bariatrique fait perdre en moyenne 30 % du poids corporel, mais avec quand même une certaine morbidité, une lourdeur et des contre-indications, notamment en cas de problème psychologique, et de troubles du comportement alimentaire, qui font que tout le monde n'a pas accès à cette chirurgie. Même si en France nous sommes parmi les champions de la chirurgie bariatrique, nous sommes loin de couvrir et de répondre à toutes les obésités sévères de notre territoire. Après, il y a d'autres techniques un peu plus folkloriques mais dont aucune n'a vraiment prouvé son efficacité de long terme, comme le ballon intragastrique, le chemisage intra-intestinal, qui paraissent être des solutions séduisantes parce que moins invasives, mais qui en fait n'ont pas une efficacité à long terme vraiment montrée.

J'ai mis un petit questionnaire ici. Serait-il pertinent de faire des études comparatives entre la chirurgie bariatrique et le sémaglutide pour voir si le sémaglutide est vraiment utile ? Je pense que ce n'est pas très pertinent dans la mesure où les indications ne sont pas forcément les mêmes, et nous savons d'emblée que l'efficacité sera moindre. Le sémaglutide est plutôt un outil supplémentaire, à mon sens, qu'un comparateur de la chirurgie.

Nous en avons déjà parlé, donc je ne vais pas m'appesantir sur ces études. Je vais peut-être plutôt dire quels questionnements elles ont suscités chez moi. Une des questions que je me suis posées et qui est toute bête est la suivante. On nous dit d'incrémenter jusqu'à 2,4, mais est-ce que cette dose de 2,4 est indispensable chez tous les patients ? Même si au niveau de la population générale la dose de 2,4 est manifestement celle qui marche le mieux, est-ce que chez certains patients on ne peut pas rester à un palier inférieur parce qu'on a déjà obtenu une perte satisfaisante ? C'est une première question que je me suis posée.

L'étude STEP 1 est l'étude qui a englobé la population la plus large et l'ANM a fait une sous-étude chez les patients qui avaient un IMC au-dessus de 40 avec une efficacité qui semblait équivalente, ce qui est rassurant par rapport à l'ATU.

Dans l'étude STEP 3, il y avait une prise en charge très intensive avec un régime restrictif, et on sait que ce type de régime n'est pas faisable à long terme, donc la différence était moindre par rapport au placebo, mais en valeur absolue c'était la même chose. C'est juste pour dire que faire une prise en charge très intensive en parallèle n'a pas beaucoup d'intérêt puisque finalement cela contraint les patients et la perte de poids est équivalente.

Il y a l'étude STEP 2 chez les patients diabétiques. Je me posais la question de savoir pourquoi les diabétiques avaient été exclus de l'ATU, mais en fait ce frein a été levé puisque le laboratoire nous a annoncé secondairement que l'on pouvait inclure des diabétiques, mais le diabète n'est pas pris en compte comme comorbidité pour les indications de l'ATU, et c'est quelque chose de totalement incompréhensible pour nous, cliniciens. Peut-être qu'il y a une raison, mais nous ne l'avons pas vraiment identifiée.

La dernière chose est que l'étude STEP 4 montre qu'à l'arrêt du traitement il y a une reprise de poids qui n'est pas complète, mais dont on a l'impression que si on attend un peu plus elle va l'être, puisqu'on voit que la courbe est encore ascendante. C'est un traitement qu'il ne faut pas arrêter, qui est un traitement au long cours face à une maladie chronique. Bien sûr, personne ne songerait à arrêter les traitements pour un diabète, donc pour l'obésité il faut vraiment se placer sur le long terme.

Par contre, on peut se poser la question de savoir s'il y a des échappements à long terme, ce que l'on ne sait pas encore, et quelle sera la compliance des patients au vu des troubles digestifs.

Parmi les effets indésirables qui ont été évoqués tout à l'heure, bien sûr, on s'attendait à des troubles digestifs. Il n'y a que 7 % des patients qui arrêtent le traitement pour les troubles digestifs, donc ce n'est pas tant que cela et c'est plutôt satisfaisant. Nous étions très inquiets, en tant que cliniciens, sur les pancréatites, mais la fréquence est assez faible, semble-t-il. C'est pareil pour les lithiases biliaires. C'est assez faible, mais surtout on s'attend à avoir des lithiases biliaires quand on perd du poids rapidement, et c'est bien moindre que les lithiases

observées après chirurgie bariatrique qui, si on ne donne pas de traitement préventif, sont de 30 %. Il n'y a donc pas particulièrement d'alerte là-dessus.

Ce qui m'a un peu alertée, ce sont ces épisodes d'occlusion chez des patients qui avaient déjà subi une intervention chirurgicale au préalable, puisqu'une des indications dans l'ATU, ce sont les patients en échec de chirurgie bariatrique, et je pense qu'il faudra absolument faire une étude spécifique dans cette population de patients opérés de chirurgie bariatrique pour voir quel est le bénéfice/risque dans cette population, sans que cela n'empêche de le prescrire, je pense, au vu du faible taux d'occlusions. Néanmoins c'est une alerte à mon sens, en tout cas pour nous, cliniciens.

En clinique, nous observons une très bonne acceptabilité de la voie sous-cutanée. Je sais qu'il y a des formes orales qui vont peut-être se développer, mais pour nous ce n'est pas un frein à la prescription ni à la compliance. Il y a très peu de risque d'hypoglycémie du fait du mécanisme d'action des incrétines, en tout cas chez les patients qui n'ont pas d'autre traitement antidiabétique, et nous n'avons pas observé pour l'instant d'hypoglycémie chez nos patients, mais on en a inclus.

Est-ce que j'ai encore un peu de temps ?

Pierre Cochat, Président.- Vous avez cinq minutes au maximum.

Séverine Ledoux.- Je voulais simplement dire que par rapport à l'ATU, il y a une demande du laboratoire de remplir un ICRF, avec des visites mensuelles. Cet ICRF est extrêmement lourd et nous avons peu d'aide du laboratoire. Je crois que dans la demande d'accès précoce, il y a quand même une obligation du laboratoire de nous donner une aide. Il y a quand même des techniciens, mais pour l'instant leur disponibilité est un peu insuffisante.

Il y avait aussi une problématique jusqu'on nous demandait de faire des examens tous les mois qui ne nous paraissent pas très utiles, et en particulier le bilan lipidique mensuel n'est pas vraiment utile. On ne comprend pas non plus tellement l'intérêt du dosage de TSH pré-traitement, puisque les problèmes qui ont été montrés au niveau de la thyroïde sont sur les cellules C, donc les cellules à calcitonine, et pas les cellules qui sécrètent les hormones thyroïdiennes. On ne voit donc pas trop l'intérêt.

Par contre il n'y a pas de dosage des phosphatases alcalines de la lipase prévu dans l'ATU, en sachant que de toute façon cela n'a peut-être pas beaucoup d'intérêt de les doser hors crise de pancréatite ou calculs biliaires, mais en tout cas c'est sûr que si le patient a mal au ventre, il faut absolument pouvoir faire ces examens.

Il n'y a pas d'ionogramme et je pense qu'il faut corriger cela parce que l'une des complications est le vomissement, donc il faut pouvoir surveiller le potassium en cas de vomissement ou de diarrhées. Il faudrait l'ajouter dans les éléments de surveillance.

Une question avait été posée. Faut-il mieux caractériser l'évolution des comorbidités, qui sont un peu déclaratives dans l'ATU ? Je pense que ce n'est pas indispensable parce qu'on a de nombreuses études qui montrent que quand le poids baisse, les comorbidités s'améliorent. Ce n'est peut-être pas la peine de le prouver à nouveau. Ce n'est peut-être pas le point majeur.

Je crois qu'il y a une diapositive de conclusion. Pour nous, cliniciens, l'intérêt du sémaglutide dans le traitement de l'obésité semble assez évident et semble répondre aux critères d'accès précoce du fait de la gravité de l'obésité et de la nécessité de traiter le patient le plus vite possible, d'une part pour éviter qu'il continue à prendre du poids, puisqu'on a chaque fois l'impression que quand ils arrivent à un nouveau palier il est difficile de revenir en arrière, et d'autre part parce qu'on sait que certaines complications sont irréversibles. Un patient qui va faire un infarctus ou un AVC aura des séquelles définitives.

Nous n'avons pas d'alternative thérapeutique à l'heure actuelle en dehors de la chirurgie bariatrique, avec les inconvénients que présente la chirurgie. L'autre point d'attention est qu'il faut pouvoir maintenir ce traitement à long terme parce qu'il y aura des récurrences, mais on doit aussi vérifier qu'il n'y ait pas d'échappement à long terme.

Enfin, j'ajoute quelques questionnements :

- sur la faisabilité du recueil de données si nous n'avons pas d'aide, mais il semble qu'une aide soit quand même prévue pour nous aider à rentrer les données ;
- sur la dose requise à long terme, quant à savoir si l'on doit continuer la dose de 2,4 chez tout le monde ;
- sur les échecs de la chirurgie bariatrique, puisque le laboratoire ne semble pas avoir prévu d'étude sur ce sujet.

Enfin, j'ai un gros problème sur la population cible, qui est différente de celle des patients de la chirurgie bariatrique. C'est-à-dire qu'un patient avec un IMC de 35 et un diabète peut bénéficier d'une chirurgie bariatrique, mais pas de l'ATU sémaglutide ou de l'accès précoce, ce qui me semble complètement illogique étant donné que la chirurgie est quand même beaucoup plus lourde que le traitement par sémaglutide, qui pourrait être une alternative ou une première étape avant d'envisager une chirurgie bariatrique. Ce point me pose problème.

Je sais qu'il y a d'autres études en cours sur l'effet sur d'autres comorbidités comme l'arthrose et la NASH, donc cela permettra peut-être d'apporter un éclairage nouveau et d'élargir les indications.

Je m'arrête là. Excusez-moi si j'ai été un peu longue.

Pierre Sochat, Président. - Merci beaucoup. Sylvie ?

Sylvie Chevret, membre de la CT. - Je vais aller rapidement, sur un plan méthodologique plus que statistique, puisque statistiquement ce sont des essais qui ont été bien conduits, avec une prise en charge des risques d'erreur adéquate.

Ce qui m'a frappée, mais peut-être que l'expert aura des commentaires à faire, c'est qu'il n'y avait pas de stratification du tirage au sort dans tous ces essais, notamment sur le BMI à l'inclusion. L'accès précoce porte sur l'IMC supérieur ou égal à 40, alors que les critères d'inclusion demandaient simplement un BMI de 30, voire même de 27 pour les malades qui avaient certaines comorbidités.

Il n'y a pas eu de stratification du tirage au sort sur l'IMC, ni sur les comorbidités à l'inclusion, ni sur l'âge. Je n'ai pas bien compris s'il y avait un potentiel effet de l'âge chez les obèses. Est-ce qu'on peut perdre du poids plus ou moins facilement si on est obèse depuis 5 ans, 10 ans, 50 ans ? Je me suis posé la question d'autant que le schéma de l'étude, pour la plupart des études que nous avons vues, associait au traitement dans les deux bras un régime et un exercice plus ou moins intensifs, et je n'ai pas trouvé clairement dans le dossier les données de ces associations non thérapeutiques, en quoi cela consistait et si cela avait été bien fait ou non. Cela m'a un peu gênée dans l'évaluation de l'effet de ce traitement.

Il est mis en avant la baisse du poids d'environ 10 % dans toutes les études et qui est un peu plus faible chez les diabétiques. Je me suis dit que c'était peut-être pour cela qu'ils ne voulaient pas mettre en avant cet effet.

Plusieurs choses m'ont interpellée. D'une part, l'effet est mesuré à 68 semaines. J'ai calculé, cela fait 17 mois. Je me suis demandé s'il était pertinent d'attendre un peu moins d'un an et demi pour l'évaluer. Il y a un essai en cours, un cinquième essai randomisé, qui dit avoir une évaluation à long terme, mais qui est à deux ans. On passe donc de 17 mois à 24 mois, je ne sais pas si c'est un grand changement.

Ensuite, j'ai trouvé qu'il n'y avait pas d'effet sur la morbidité. J'ai bien compris avec l'expert que la pertinence de la baisse de poids et sa corrélation aux complications sont relativement étayées et solides, mais cela m'a quand même gêné que dans ces essais qui ont inclus un nombre important de malades ils se soient limités à la variation du poids et du tour de taille. Il y a quand même la qualité de vie qui est mesurée via le SF-36 et une qualité plus ou moins centrée sur le poids, je pense.

Il y a juste la variation de la pression artérielle qui est utilisée comme critère et qui montre un effet significatif, bien que comme les malades n'ont pas l'air d'être hypertendus au départ, je me suis demandé s'il était si pertinent que cela de vouloir baisser la pression artérielle de tout le monde.

Cela m'a gênée qu'il n'y ait pas d'effet sur des critères un peu plus cliniques, qui sont quand même le problème des obèses pour le peu que je le connaisse.

Enfin, je voulais ajouter une chose. Je ne sais pas si c'est parce que je suis naïve, mais comme il y a une toxicité qui est quand même plutôt à consonance digestive, si 40 % des malades avaient des nausées et un quart des malades des vomissements, est-ce que cela ne fait pas maigrir d'avoir des nausées en permanence et de vomir ? Je me suis interrogée sur la part de cet effet dans le résultat et je trouve que ce n'est pas très agréable pour ces patients. Cela m'a donné qu'il y ait si peu de malades qui interrompent le traitement.

Enfin, il y avait la question sur l'injection sous-cutanée hebdomadaire et vous y avez répondu en disant que cela avait une très bonne acceptabilité.

Voilà. Je crois que j'ai terminé.

Pierre Cochat, Président. - Très bien. Il n'y a pas de contribution d'association. Madame Ledoux, voulez-vous rebondir sur certains points de Sylvie Chevret ?

Séverine Ledoux.- Oui, je veux bien répondre sur l'histoire des nausées parce qu'on m'avait déjà posé la question et je n'avais pas la réponse, donc j'ai été regarder un peu dans la littérature. Globalement, il y a eu des méta-analyses qui ont été faites et qui montrent qu'il n'y a pas de lien entre les troubles digestifs et l'effet sur le poids. En termes de mécanisme, on sait que le GLP-1 a certains effets de ralentissement de la vidange gastrique qui expliquent les nausées, etc., mais aussi un effet satiétogène central qui participe aussi à la perte de poids. Ce sont des éléments de réponse. Les patients ne sont pas obligés de souffrir pour maigrir, si l'on résume un peu ce point.

Pour les comorbidités, je suis d'accord avec vous sur le fait que nous avons peu d'études. Il semble qu'il y en ait en cours sur l'arthrose et la NASH. Je suis d'accord que scientifiquement c'est mieux d'avoir des études, mais d'un autre côté je n'ai aucun doute sur le fait que quand nos patients perdent 10 kilogrammes, ils ont moins mal aux genoux.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Et sur l'effet potentiel de l'âge ?

Séverine Ledoux.- Je n'ai pas regardé sur l'âge mais j'avais regardé s'il y avait des données en fonction de l'IMC de départ. Je n'ai pas trouvé de données là-dessus.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Comme ce sont des variations relatives, je me suis dit que plus on est gros, plus il doit être facile de perdre 10 % de son poids. Non ?

Séverine Ledoux.- Dans la chirurgie bariatrique, plus on est en surpoids, plus on perd de poids en valeur absolue, mais pas en pourcentage. On a l'impression que les gens qui sont capables d'atteindre un poids très haut sont aussi des gens un peu résistants à la perte de poids. En valeur absolue on perd plus, mais pas forcément en pourcentage quand on a un IMC élevé, pour la chirurgie bariatrique. Pour le sénaglutide, je n'ai pas d'élément.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Et concernant l'effet de l'âge ?

Séverine Ledoux.- Pour nous, cliniciens, l'effet de l'âge est évident. Plus les gens sont âgés, plus ils ont de mal à perdre du poids. Est-ce lié à l'âge ? Est-ce lié aux comorbidités, puisqu'ils sont plus souvent diabétiques ? Est-ce lié au fait qu'ils ont fait plein de yo-yo dans leur vie, avec des adaptations métaboliques défavorables ? Je n'ai pas de réponse à cela et je pense qu'il serait très difficile de trouver un critère qui dirait « celui-là, ce n'est pas la peine d'essayer parce que cela ne va pas marcher ». Je pense que nous aurons beaucoup de mal à trouver un critère pronostique comme cela.

Par contre, ce qui m'a un tout petit peu choquée, c'est que le laboratoire dit « comme il y a 90 % des gens chez qui cela marche, ce n'est pas la peine d'arrêter si cela ne marche pas ». On n'a pas mis cette clause-là. Je pense que de toute façon elle va se faire de fait, parce qu'un patient qui se fait des injections toutes les semaines, s'il n'a pas maigri au bout de trois mois, ne va pas continuer le traitement de toute manière.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Merci.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Jean-Christophe Mercier ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Bonjour, Séverine. Lorsque nous étions ensemble à Louis-Mourier, nous avons travaillé ensemble et je voulais te remercier pour ton rapport qui m'a fait comprendre pour la première fois les mécanismes de satiété liés à ces hormones et au fait que lorsqu'on est parti obèse, il est très difficile de revenir sur un pondérostas normal.

Je voulais te poser la question suivante. Les Danois ont publié dans le New England Journal of Medicine de 2007 et ensuite en 2018 sur un collectif d'environ 5 millions d'enfants. Ils les ont suivis et la probabilité de développer à l'âge adulte un accident cardiovasculaire est proportionnelle au Z-score du poids, et la même chose pour le développement du diabète de type 2.

Est-ce qu'après que le sémaglutide soit approuvé, dans un premier temps en accès précoce et ensuite en droit commun, il y a véritablement une volonté du laboratoire de s'intéresser au parcours des enfants ? En effet, il y a de plus en plus d'enfants obèses, et en particulier dans les populations à risque. J'ai encore une petite consultation et je vois de plus en plus d'enfants ukrainiens qui, probablement déstabilisés par la guerre, deviennent extrêmement obèses. Ils ont cinq ou six ans. Qu'est-ce que cela va devenir plus tard ? En fait, il y a tout un champ qui s'ouvre.

Séverine Ledoux.- Je connais moins bien l'obésité pédiatrique puisque je m'occupe d'adultes, mais effectivement, c'est très préoccupant. Jean-Claude Carel a montré que dès leur plus jeune âge, ils ont déjà un syndrome métabolique. Il y a de plus en plus d'enfants très obèses avec des syndromes métaboliques.

Après, le problème de donner un médicament chez des enfants est toujours un peu « touchy ». Il y a visiblement une étude en cours chez des adolescents, qui va déjà permettre de voir ce que cela donne dans cette population, mais je pense que le laboratoire a une réelle préoccupation par rapport à cela.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je te rappelle que c'est lié avec ce que l'on appelle le RéPPOP, le réseau pédiatrique d'obésité, et que ceci est développé au niveau de tous les départements d'Ile-de-France. Je pense que c'est national aussi, mais j'en suis moins sûr.

Pierre Cochat, Président.- Dans la mesure où ce n'est pas le sujet, je propose que nous passions la parole à Jean-Claude Daubert.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Je vais réagir sur le plan des comorbidités cardiovasculaires. Je voulais d'abord remercier Madame Ledoux, qui m'a convaincu que l'usage des agonistes de GLP-1 était un concept important dans la prise en charge de l'obésité et de l'obésité morbide.

J'avais deux remarques. Premièrement, ce dossier nous est proposé en AP1, et c'est un petit clin d'œil à Sylvie Chevret. C'est vrai qu'il est très rare, dans ce type de dossier, que l'on voie une preuve être apportée et non pas une simple présomption de preuve. Il y a quatre essais cliniques bien conduits qui regroupent plusieurs milliers de patients et qui apportent une preuve très solide de la réduction significative et durable du poids corporel. On peut

effectivement dire que l'on aurait bien aimé avoir l'effet sur les comorbidités, mais enfin c'est déjà quelque chose de solide.

On sait pourquoi il arrive à ce stade. C'est parce que ce produit a déjà eu une AMM en janvier 2022 avec grosso modo la même indication clinique et ceci dit, ils ont changé d'injecteur entre-temps, ce qui fait que l'on repart à zéro actuellement. C'est quand même assez particulier.

Le deuxième point sur lequel je voulais interroger Madame Ledoux porte sur la pertinence de l'indication clinique qui nous est proposée pour l'accès précoce. D'un côté il y a des critères d'obésité morbide, c'est clair, et de l'autre il y a l'association à une ou plusieurs comorbidités à connotation cardiovasculaire. Il y a la prévention primaire, avec les facteurs de risque tels que la HTA ou les dyslipidémies, mais curieusement, vous l'avez déjà souligné tout à l'heure, il n'y a pas de diabète de type 2 dont pourtant l'association à l'obésité est la plus évidente, en rappelant que ces médicaments ont été développés initialement, et le sont toujours, pour le traitement du diabète de type 2. Il est donc étonnant que le diabète soit passé à la trappe.

Ensuite, il y a la prévention secondaire, avec les antécédents de maladie cardiovasculaire établie. Enfin, et j'ai trouvé cela assez curieux, il y a le syndrome d'apnée du sommeil appareillé. Or, on sait que l'appareillage dans le syndrome d'apnée du sommeil n'a aucun effet démontré sur la prévention des événements cardiovasculaires, donc on se demande bien ce qu'il vient faire ici.

Je trouve que cette indication, telle que définie actuellement, est très hétérogène. C'est un melting pot. Elle ne répond pas réellement aux questions que l'on voudrait se poser. Je voulais vous en parler. Je sais que c'était les critères d'inclusion d'une des études, celle de Rubino, qu'ils ont repris à la lettre, mais c'était quand même, parmi les quatre études, celle qui avait la puissance la plus faible et qui avait exclu les diabétiques a priori. Les autres n'avaient pas exclu les diabétiques. Je ne vois pas pourquoi on se retrouve avec cette indication à la fois restrictive et trop extensive.

Séverine Ledoux. - Je n'ai pas d'explication non plus. Les deux remarques qui me viennent sont les suivantes. Pour le diabète, il y a deux choses. Il y a le fait que comme il y a une perte de poids moindre, peut-être que le laboratoire était soucieux de montrer l'efficacité et donc avait peur qu'inclure les diabétiques diminue l'efficacité globale dans la population. C'est une première chose.

La deuxième chose est que normalement, pour le diabète, va être commercialisé le sémaglutide 2 milligrammes, qui est un peu en compétition avec le sémaglutide 2,4 milligrammes pour les personnes qui ont une obésité. Cela peut être une des raisons. Effectivement, à partir du moment où ils autorisent à ce que l'on inclue des diabétiques, je ne vois pas pourquoi cela ne compte pas dans les indications. Cela m'échappe.

Pour les comorbidités, c'est vrai que certaines comorbidités n'ont peut-être pas démontré leur impact cardiovasculaire avec certitude, etc., mais en tout cas ce sont des comorbidités qui affectent notablement la qualité de vie des patients, que ce soit l'arthrose du genou ou l'apnée du sommeil. Ce sont des choses qui sont parfois difficiles à vivre pour les patients. Il faut prendre les gens dans leur globalité, je pense, et pas seulement sur le plan cardiaque,

bien qu'effectivement la plupart des gens meurent du cœur. Pour moi, l'obésité, ce n'est pas que le cœur, au niveau clinique.

Après, je crois que l'étude sur le MACE est en cours avec le sémaglutide 2,4, donc nous aurons une réponse un peu plus précise sur ce sujet.

Je ne sais pas si j'ai répondu correctement à vos questionnements.

Pierre Cochat, Président.- Francis Bonnet ?

Francis Bonnet, membre de la CT.- Brièvement, je me suis interrogé sur la place du traitement médicamenteux par rapport à la chirurgie. On a l'impression que cela vient quand il n'y a pas d'alternative thérapeutique disponible, donc quand la chirurgie n'est pas possible, et en fait on aurait tendance à dire spontanément qu'il vaut mieux prendre un traitement médicamenteux qu'une chirurgie, qui d'une part est définitive, et dont les résultats sont certes spectaculaire mais pour laquelle on sait qu'il y a des reprises de poids, des carences vitaminiques, etc.

Aujourd'hui, comment situez-vous les choses ?

Séverine Ledoux.- Je suis comme vous. Ce terme, « pas d'alternative possible », m'a dérangée puisqu'on n'a pas forcément envie de proposer une chirurgie à tout le monde et si on peut leur proposer un traitement médicamenteux avec plutôt moins de risques et de contraintes, c'est préférable. En plus, tous les patients ne souhaitent pas une chirurgie bariatrique, loin de là. Par conséquent, leur refuser le sémaglutide sous prétexte qu'ils ne veulent pas se faire couper l'estomac paraît un peu difficile.

Pour moi, les indications, ce sont les patients qui ne souhaitent pas de chirurgie, les patients qui auraient une contre-indication à la chirurgie pour des raisons somatiques ou psychologiques, et les patients en échec de chirurgie bariatrique pour qui il est assez dramatique de reprendre du poids.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Pourquoi pas en première intention ?

Séverine Ledoux.- Si vous prenez les patients qui ne voudraient pas d'une chirurgie bariatrique, c'est en première intention.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Oui, mais pourquoi choisir la chirurgie d'abord ?

Séverine Ledoux.- Non, mais je suis complètement d'accord avec vous. On pourrait commencer par un traitement par sémaglutide. D'ailleurs, nous l'avons fait. Nous avons inclus des gens qui envisagent éventuellement une chirurgie bariatrique et à qui nous avons dit « écoutez, puisque maintenant nous avons ce médicament disponible, nous allons commencer par là, et si cela ne fonctionne pas, nous pourrions considérer la chirurgie ».

Pierre Cochat, Président.- Nous avons une toute dernière question de Sylvie Castaigne.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- J'avais la même question que Francis Bonnet. Comme vous avez déjà répondu, pensez-vous qu'un jour il puisse y avoir des patients opérés puis traités par le sémaglutide, ou y a-t-il déjà des exemples de gens qui ont fait cela ?

J'ai une deuxième question. Avez-vous des craintes d'un effet à long terme, puisque c'est un médicament qui va être employé pendant longtemps ? Peut-on avoir une crainte théorique de l'utilisation de ce médicament pendant des années et des années ?

Séverine Ledoux.- En termes d'effet à long terme, nous avons quand même un recul important sur le diabète, même si c'est à moindre dose, et nous n'avons pas observé d'émergence de choses particulières. En termes de physiologie et de mécanisme d'action de la molécule, on n'a pas non plus de crainte particulière. La seule crainte que l'on a vraiment, ce sont les pancréatites.

S'agissant des cancers de la thyroïde, il n'y a pas vraiment de signal, mais pourquoi pas ? Peut-être qu'à très long terme, on pourrait avoir des cancers médullaires de la thyroïde, puisqu'il y a eu des exemples chez l'animal. Les alertes qu'il y avait eu étaient sur les cancers médullaires de la thyroïde et sur les pancréatites. Après, en dehors de cela, j'en ai pas vu de signal.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Et les lithiases vésiculaires ?

Séverine Ledoux.- Quand on maigrit, on fait des lithiases vésiculaires. Dans la chirurgie bariatrique, si on ne donne pas de DELURSAN, 30 % des patients font une lithiase biliaire dans la première année. C'est vraiment lié à la perte de poids.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Le sémaglutide après chirurgie a-t-il été essayé ?

Séverine Ledoux.- Le sémaglutide après chirurgie a été essayé. Nous l'avons déjà utilisé dans le cadre du diabète pour des patients qui récidivent un diabète en postopératoire, et ils perdent du poids. Cela peut être contre-intuitif parce qu'en cas de chirurgie bariatrique et en particulier de bypass gastrique, on a une élévation du GLP-1 endogène d'un facteur 10 environ, ce qui est très impressionnant, et on pourrait donc se dire que du coup ce n'est pas la peine de donner un analogue.

Or, les analogues fonctionnent, en tout cas dans l'indication que nous avons jusqu'à présent, et probablement parce que la pharmacocinétique est différente. C'est-à-dire qu'un analogue endogène va monter très fort au moment du repas puis va rebaisser très vite. Là, il y a une espèce d'imprégnation permanente et c'est probablement ce qui explique une efficacité conservée.

Pierre Cochat, Président.- J'avais une dernière micro-question sur les pancréatites. Dans l'absolu c'est embêtant, mais le spectre des pancréatites est quand même assez large. Est-ce qu'il a parfois été observé des pancréatites graves ?

Séverine Ledoux.- A priori, à ma connaissance, non.

Pierre Cochat, Président.- Ce sont des pancréatites biologiques ?

Séverine Ledoux.- Voilà, c'était des pancréatites avec élévation des enzymes, mais pas de coulées ou de choses comme cela. Après, je suis un peu mal à l'aise là-dessus parce que je n'ai peut-être pas toutes les études en tête, etc., mais sur ce que j'ai vu ce n'était pas des formes graves.

Pierre Cochat, Président.- D'où l'intérêt peut-être de quand même maintenir les lipases dans le PUT.

Séverine Ledoux.- Oui. En tout cas, c'est plus intelligent de faire cela que de faire des cholestérols tous les mois, ce qui ne nous paraît pas très utile.

Pierre Cochat, Président.- Nous vous remercions beaucoup, Madame. Bonne fin de journée. Au revoir.

(Séverine Ledoux quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Avez-vous des commentaires complémentaires ou des questions ? Je propose que nous mettions la diapositive de vote et que nous votons les quatre questions en bloc.

Alice Desbiolles, pour la HAS.- Très bien. Nous votons dans l'ordre des critères qui sont affichés.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Alice Desbiolles, pour la HAS.- Nous avons 19 votants et 19 voix favorables sur les quatre critères. C'est donc une autorisation d'accès précoce pour WEGOVY.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire